

2 3255

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. April 2004 (08.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/028581 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61L 27/50**,
27/18

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/DE2003/003079**

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. September 2003 (17.09.2003)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
102 43 967.2 20. September 2002 (20.09.2002) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **ADIAM LIFE SCIENCE AG [DE/DE]**; Bernhard-
Hahn-Strasse 12, 41812 Erkelenz (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **JANSEN, Josef**
[DE/DE]; Zülpicher Strasse 353, 50937 Köln (DE). **KO-**
CAMAN, EngIn [DE/DE]; Auguste-Renoir-Strasse 5,
52499 Baesweiler (DE).

(74) Anwalt: **VOMBERG, Friedhelm**; Schulstrasse 8, 42653
Solingen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): **AE, AG, AL, AM, AT,**
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): **ARIPO-Patent (GH,**
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

WO 2004/028581 A1

(54) Title: **VESSEL PROSTHESES OR PATCHES MADE FROM BIOCOMPATIBLE POLYMERS**

(54) Bezeichnung: **GEFÄSSPROTHESE ODER GEWEBEFLECKEN AUS BIOKOMPATIBLEN POLYMEREN**

(57) Abstract: The invention relates to a vessel prosthesis or patch, made from a biocompatible polymer with a microporous, finely-fibrillated structure and a method for improving the e-modulus of said vessel prostheses or patches. According to the invention, the vessel prostheses or patches are subjected to a full stretching (extension) with a degree of extension between 30 % and 250 % and subsequent restoration.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Gefäßprothese oder einen Gewebeflecken aus einem biokompatiblen Polymer mit einer mikroporösen, feinfibrillären Struktur sowie ein Verfahren zur Verbesserung des E-Moduls der genannten Gefäßprothesen oder Gewebeflecken. Erfindungsgemäß werden die Gefäßprothesen oder Gewebeflecken einem abschließenden Recken (Dehnen) mit einem Aufdehnungsgrad zwischen 30% und 250% und anschließender Rückstellung unterzogen.

V. P. R. T. S.

10/529814

JC17 Rec'd PCT/PTO 21 MAR 2005

Gefäßprothese oder Gewebeflicken aus biokompatiblen Polymeren

Die Erfindung betrifft eine Gefäßprothese oder einen Gewebeflicken (Patch) mit einer mikroporösen, feinfibrillären Struktur, aus einem biokompatiblen Polyurethan, insbesondere aus Polyurethan, Polyamid, Polysulfon, Polyester, isotaktisches Polypropylen, Polynitril und/oder Polyvinylchlorid, deren Mischungen und/oder deren Copolymere sowie ein Verfahren zur Verbesserung des E-Moduls dieser Werkstücke.

Kleinelumige Gefäßprothesen mit Durchmesser unterhalb von 4 mm sind bisher auf dem Markt nicht verfügbar. Die Entwicklung solcher Gefäße stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar. Alle bisherigen Versucher scheiterten vor allem daran, dass die hergestellten Gefäße, hervorgerufen durch Thrombenablagerungen und Hyperplasien, frühzeitig zu verschließen drohen.

Auch die bisher nach dem Stand der Technik bekannten Gewebeflicken (Patches), die bei Gewebedefekten eingesetzt werden, erwiesen sich nicht in dem gewünschten Maß als mit dem natürlichen Gewebe kompatibel.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Gefäßprothesen, insbesondere kleinelumige Gefäßprothesen oder Gewebeflicken zu schaffen, die eine solch differenzierte natürliche Struktur besitzen, dass eine weitgehend physiologische, axiale und tangential Elastizität (Compliance) erreicht wird. Nach einer weiteren Aufgabenstellung sollen die Gefäßprothesen oder Patches Offenheitsraten aufweisen, die das Einwachsen und die Bildung einer dünnen und stabilen Neointima zulässt.

Die physiologische Compliance ist wesentlich für die Offenheitsrate des Gefäßes, was sich aus Salacinski et al.: „The mechanical behavior of vascular grafts“, Journal of Biomaterials Applications, Vol. 15-January 2001, Seite 241 ff., sowie aus „Cardio-

vascular biomaterials", Garth W. Hastings, 1991, Chapter 1, Seite 1 bis 16, „Mechanical Properties of Arteries and Arterial Grafts", T.V. How, ergibt.

Überraschenderweise lässt sich die Elastizität bzw. das E-Modul von Gefäßprothesen oder Gewebeflicken aus biokompatiblen Polymeren verbessern, wenn diese einem abschließenden Recken (Dehnen) mit einem Aufdehnungsgrad von 30 % bis 250 %, vorzugsweise 60 % bis 125 %, und anschließender Rückstellung (Entlastung) unterzogen worden sind. Dieses Ergebnis ist überraschend, da es bei einer Dehnung von Werkstoffproben in Folienform, die weit über den linear elastischen Bereich hinausgeht, zu einer Verhärtung des Polymers, d.h. zu einer Erhöhung des Elastizitätsmoduls kommt. Ein solcher Effekt wird auch in „Porous polyurethane vascular protheses with variable compliances" von Shu Qin Liu and Makoto Kodama in Journal of Biomedical Materials Research, Vol. 26, 1489-1502 (1992) beschrieben. Besitzt das Polymer jedoch eine mikroporöse, feinfibrilläre Struktur, verringert sich der E-Moduls des Gefäßes oder Patches. Die mikroporöse, feinfibrilläre Polymerstruktur wird erreicht, wenn das in der DE 28 06 030 C2 beschriebene Verfahren verwendet wird, wobei die Polymere aus einer Lösung mittels Düsen zu Mikrofasern versponnen werden. Derart hergestellte Fibrillen werden über mehrere hundert Schichten unter definierten Winkeln auf Formen gewickelt und an ihren Kreuzungspunkten schichtweise fest miteinander verschmolzen, so dass Gefäße oder Patches hergestellt werden, die eine mechanisch und biologisch stabile, mikroporöse Struktur besitzen. Die dem Blut zugewandte Innenseite des Gefäßes oder Patches soll möglichst glatt sein, wohingegen die Außenseite eine raue Gestalt aufweisen kann, da dies in vielen Fällen einer erwünschten Oberflächenbeschaffenheit der künstlichen Blutgefäßprothese entspricht, die ein sicheres, rasches Anwachsen von Bindegewebe an die Blutgefäßprothese nach ihrer Implantation gewährleistet und so die Lage dieser Prothese fixiert. Das einem abschließenden Recken unterzogene Gefäß oder Patch besitzt gegenüber entsprechenden Werkstücken, die diese Behandlung nicht erfahren haben, eine bisher nicht erreichbare ultraweiche und flexible Materialstruktur, die den betreffenden Gefäßen oder Patches eine naturähnliche Längs- und Querelastizität verleiht. Die für Gefäßprothesen außerordentlich hohe Compliance

leitet dabei die Pulswellen des Blutes physiologisch im Sinne einer Windkesselfunktion fort, was in Caninen Carotis- bzw. Femoralis-Interponaten an triphasischer Flussgeschwindigkeitsamplitude erkennbar ist. In solchen Prothesen wird somit eine laminare Strömung aufrechterhalten, so dass der bei bekannten Gefäßprothesen gefürchtete Kalibersprung vermieden wird, durch den an den Anastomosen blutschädigende Turbulenzen mit einhergehender Ablösung und Totwassergebieten und die Bildung von Hyperplasien entstehen. Die durch das abschließende Recken geschaffene flexible Materialstruktur verleiht den Gefäßen sowie den Patches eine besonders gute Formbeständigkeit für optimale Flusseigenschaften mit guter Knickstabilität bei anliegendem Innendruck.

Die verwendeten Polymere sollen zunächst in Lösungsmitteln, vorzugsweise organischen Lösungsmitteln löslich sein, so dass sie über spezielle geeignete Düsen zu feinen Fäden oder Fasern versponnen werden können.

Bevorzugte Werkstoffgruppen sind Polyurethane, Polyamide, Polysulfone, Polyester, isotaktisches Polypropylen, Polynitril und/oder Polyvinylchlorid. Es können auch Copolymere dieser Gruppen verwendet werden, ferner Varianten dieser Stoffgruppen, die als segmentierte Polymere ausgeführt sind, wie z.B. mit Hart- und Weichsegmenten ausgestattete Polyurethane.

Je nach Anwendungsfall ist es vorteilhaft, die Gefäße oder das Patch in Längs- und Querrichtung gleichermaßen zu dehnen oder ihm eine bevorzugte Richtung zu geben, z.B. das Gefäß oder das Patch in Längsrichtung weicher als in Querrichtung auszulegen. Durch eine unterschiedlich starke Aufdehnung eines Gefäßes oder eines Patches in beiden Richtungen kann damit das Verhalten dieses Werkstückes dem natürlichen Vorbild weitestgehend angepasst werden.

Je nach Werkstofftyp des verwendeten Polymers und je nach Abzugsgeschwindigkeit sowie sonstiger Reckparameter kommt es zu einer fast vollständigen Rückstellung des Gefäßes oder des Patches, oder zu einer geringfügigen bleibenden Dehnung

von 3 bis 5 %, die nach einer Weiterbildung der Erfindung derart berücksichtigt wird, dass die Porengröße der Gefäßprothese oder des Gewebeflickens vor dem Recken um ein zu erwartendes, nicht rückstellbares Dehnungsmaß kleiner ausgebildet wird. Insbesondere bei Gefäßen, bei denen es auf eine bestimmte Porengröße ankommt, die günstig für das Einwachsen von Zellen ist, wird bei der Herstellung des Patches oder der Gefäßprothese die Oberflächenporengröße bewusst kleiner gestaltet, so dass sie nach dem Reckvorgang auf die gewünschte Weite eingestellt wird.

Erfindungsgemäß können unterschiedliche Reck- bzw. Dehnverfahren verwendet werden. Neben einem ein- oder biaxialen Dehnen des Patches oder des Gefäßes, das im einfachsten Fall durch eine konventionelle Zugprüfmaschine herbeigeführt werden kann, können schlauchförmige Gefäßprothesen durch Aufbringen eines Innendruckes, der durch ein gasförmiges Medium wie Luft oder Stickstoff oder ein flüssiges Medium aufgebracht wird, gereckt werden.

Will man Leckagen, die durch die Porosität des Gefäßes naturbedingt vorhanden sind, vermeiden, so kann die Druckaufbringung auch durch einen dehnbaren, vorzugsweise elastischen Hilfskörper erreicht werden, der vor dem Recken in die Gefäßprothese eingeführt wird und der dann beaufschlagt wird. Das erfindungsgemäße Verfahren kann auch derart ausgestaltet sein, dass die Gefäßprothese oder der Gewebeflicken vor dem Recken mit einer in Wasser löslichen physiologischen Substanz, vorzugsweise Polyvinylalkohol (PVA), Polyvinylpyrrolidon oder Gelatine (Kollagen) mit einer entsprechenden Viskosität getränkt wird. Diese Substanz zieht ganz oder teilweise in den Vlies der Gefäßprothese oder des Gewebeflickens ein, vorzugsweise auf der Außenseite des Vlies-Werkstoffes. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist es jedoch auch möglich, das Gefäß innen oder außen oder auch in einer Zwischenschicht durch eine zusätzlich eingebaute flüssigkeitsundurchlässige Schicht abzudichten.

Insbesondere zum Recken von Gewebeflickern kann nach einer Weiterbildung der Erfindung ein mechanisch größenverstellbarer Hilfskörper verwendet werden, auf

den der Gewebeflicken aufgespannt wird oder der in die schlauchförmige Prothese eingeführt wird. Betreffender Hilfskörper kann ein elastisches Bauteil sein, das vor dem Recken zusammengefaltet in das Gefäß geschoben und das dann aufgespannt und anschließend auf die ursprüngliche Größe im Sinne einer Feder oder eines Expanders zurückgestellt wird. Alternativ können auch in einen schlauchförmigen Gefäßprothesenkörper mehrere dünne Stäbe eingeführt werden, die dann radial zur Gefäßaufweitung nach außen geführt werden. Schließlich lassen sich schlauchförmige Gefäßprothesen auch mittels eines einführbaren Aufweitungsdornes aufweiten.

An Polyurethan-Probekörpern durchgeführte Versuche haben ergeben, dass das E-Modul nach dem Recken um bis zu 50 % geringer war.

Verwendbare Polyurethane erhält man, indem man mindestens ein aliphatisches und/oder mindestens ein cycloaliphatisches Diisocyanat mit einem Makrodiol des Typs Polycarbonat, Polyester, Polyether, Polysiloxan oder Polysulfon mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 500 bis 6000 umsetzt und das so gewonnene Prepolymer weiter umsetzt mit einem Kettenverlängerungsmittel, das ein niedermolekulares Diol oder ein Gemisch aus niedermolekularen Diolen oder eine Mischung aus dem niedermolekularen Diol mit einem Makrodiol des Typs Polyester, Polyether, Polysiloxan oder Polysulfon oder Polycarbonat mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 500 bis 6000 darstellt, wobei das Verhältnis von NCO-Endgruppen des Prepolymers zu OH-Gruppen des Kettenverlängerungsmittels 1,01 : 1 bis 1,05 : 1 beträgt und dass man das erhaltene Polymer, gegebenenfalls nach Behandlung mit einem Reagenz zur Deaktivierung der noch vorhandenen NCO-Gruppen, einer Molekulargewichtsfractionierung unterwirft, bei der der niedermolekulare Polyurethananteil mit einem Massenanteil von 10 bis 55 Gew.% also nicht verwendbarer Anteil abgetrennt und gegebenenfalls verworfen wird und der zurückbleibende hochmolekulare Anteil als biokompatibles Polyurethan mit verbesserten Eigenschaften gewonnen wird.

Als aliphatische Diisocyanate sind geeignet geradkettige oder verzweigte C_2 - bis C_{10} -Alkyldiisocyanate, die durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl oder Butyl substituiert sein können. Bevorzugt seien C_4 - bis C_8 -Alkylisocyanate, besonders bevorzugt C_5 - und C_6 -Alkylisocyanate genannt, die jeweils durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl oder Butyl substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugt sind Hexandiisocyanate, die mit Methylresten substituiert sein können. Im einzelnen seien genannt 1,6-Diisocyanato-2,2,4,4-tetramethylhexan, 1,6-Diisocyanato-2,4,4-trimethylhexan und 1,6-Diisocyanato-2,2,4-trimethylhexan.

Als cycloaliphatische Diisocyanate sind solche mit Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclooctyl-, Cyclononyl- oder Cyclodecylgruppen geeignet, wobei die cycloaliphatischen Reste über einen oder mehrere Methylenreste verknüpft sein können. Bevorzugt sind Cyclopentyl-, Cyclohexyl- sowie Dicyclohexylmethandiisocyanate, besonders bevorzugt sind Cyclohexyl- und Dicyclohexylmethandiisocyanate. Im einzelnen seien genannt 4,4'-Dicyclohexylmethandiisocyanat, 1,4-Cyclohexyldiisocyanat, 1,3-Bis-(isocyanatomethyl)-cyclohexan, 1,4-Bis-(isocyanatomethyl)-cyclohexan und Isophorondiisocyanat. Ganz besonders bevorzugt werden in das erfindungsgemäße Verfahren 4,4'-Dicyclohexylmethandiisocyanat und 1,4-Cyclohexyldiisocyanat eingesetzt. Selbstverständlich sind auch Isomerengemische der genannten Diisocyanate geeignet.

Als Makrodiole sind geeignet Polyester, Polyether, Polysiloxane oder Polysulfone, die zwei OH-Endgruppen aufweisen mit einem mittleren Molekulargewicht von $M_w = 500$ bis 6000 (M_w = Gewichtsmittel), bevorzugt Polyester, Polyether, Polysiloxane oder Polysulfone mit zwei OH-Endgruppen mit einem mittleren Molekulargewicht von $M_w = 500$ bis 4000 (M_w = Gewichtsmittel), besonders bevorzugt Polyester, Polyether, Polysiloxane oder Polysulfone mit zwei OH-Endgruppen mit einem mittleren Molekulargewicht von $M_w = 1000$ bis 3000 (M_w = Gewichtsmittel), ganz besonders bevorzugt Polyester, Polyether, Polysiloxane oder Polysulfone mit zwei OH-Endgruppen mit einem mittleren Molekulargewicht von $M_w = 1000$ bis 2400 (M_w = Gewichtsmittel).

Als Polyester seien genannt solche mit C₁- bis C₁₀-Alkylenbausteinen, bevorzugt solche mit C₂- bis C₆-Alkylenbausteinen, besonders bevorzugt C₂- bis C₄-Alkylenbausteinen, wobei diese jeweils durch Methylgruppen substituiert sein können.

Als Polyether seien genannt solche mit C₁- bis C₁₀-Alkylenbausteinen, bevorzugt solche mit C₂- bis C₆-Alkylenbausteinen, besonders bevorzugt C₂- bis C₄-Alkylenbausteinen, wobei diese jeweils durch Methylgruppen substituiert sein können.

Als Polysiloxane seien genannt solche mit C₁- bis C₁₀-Alkylenbausteinen, bevorzugt solche mit C₂- bis C₆-Alkylenbausteinen, besonders bevorzugt C₂- bis C₄-Alkylenbausteinen, wobei diese jeweils durch Methylgruppen substituiert sein können.

Als Polysulfone seien genannt solche mit C₁- bis C₁₀-Alkylenbausteinen, bevorzugt solche mit C₂- bis C₆-Alkylenbausteinen, besonders bevorzugt C₂- bis C₄-Alkylenbausteinen, wobei diese jeweils durch Methylgruppen substituiert sein können.

Als niedermolekulare Diole sind geeignet C₂- bis C₁₀-Alkyldiole, die gegebenenfalls durch niedere Alkylreste wie C₁- bis C₃-Reste substituiert sein können. Im einzelnen seien genannt Ethylenglykol, 1,3-Propandiol, 1,4-Butandiol, 1,4-Bis-(hydroxymethyl)-cyclohexan, 1,6-Hexandiol, 2,2,4-Trimethyl-1,6-hexandiol und 2,4,4-Trimethyl-1,6-hexandiol, bevorzugt 1,4-Butandiol, 1,6-Hexandiol, 2,2,4-Trimethyl-1,6-hexandiol und 2,4,4-Trimethyl-1,6-hexandiol, besonders bevorzugt 1,4-Butandiol und 2,2,4-Trimethyl-1,6-hexandiol. Selbstverständlich kann auch ein Gemisch aus niedermolekularen Diolen eingesetzt werden. Im allgemeinen wird ein Gemisch aus zwei Diolen verwendet. Das Diol kann auch im Gemisch mit einem Makrodiol des Typs Polyester, Polyether, Polysiloxan oder Polysulfon wie im einzelnen oben benannt verwendet werden, wobei das Polyester, Polyether, Polysiloxan oder Polysulfon mit einem mittleren Molekulargewicht wie oben genannt eingesetzt wird.

Als Makrodiol sind geeignet Polycarbonate, die zwei OH-Endgruppen aufweisen mit einem mittleren Molekulargewicht von $M_w = 500$ bis 6000 (M_w = Gewichtsmittel),

bevorzugt Polycarbonate mit zwei OH-Endgruppen mit einem mittleren Molekulargewicht von $M_w = 500$ bis 4000 (M_w = Gewichtsmittel), besonders bevorzugt Polycarbonate mit zwei OH-Endgruppen mit einem mittleren Molekulargewicht von $M_w = 1000$ bis 3000 (M_w = Gewichtsmittel), ganz besonders bevorzugt Polycarbonate mit zwei OH-Endgruppen mit einem mittleren Molekulargewicht von $M_w = 1000$ bis 2400 (M_w = Gewichtsmittel). Als Polycarbonate seien genannt solche mit C1- bis C10-Alkylenbausteinen, bevorzugt solche mit C2- bis C6-Alkylenbausteinen, besonders bevorzugt C2- bis C4-Alkylenbausteinen, wobei diese jeweils durch Methylgruppen substituiert sein können. Im einzelnen seien genannt Polyethylencarbonat, Polypropylencarbonat, Polytetramethylencarbonat, Polypentamethylencarbonat und Polyhexamethylencarbonat.

Als niedermolekulare Dirole sind geeignet C2- bis C10-Alkyldiole, die gegebenenfalls durch niedere Alkylreste wie C1- bis C3-Reste substituiert sein können. Im einzelnen seien genannt Ethylenglykol, 1,3-Propandiol, 1,4-Butandiol, 1,4-Bis-(hydroxymethyl)-cyclohexan, 1,6-Hexandiol, 2,2,4-Trimethyl-1,6-hexandiol und 2,4,4-Trimethyl-1,6-hexandiol, bevorzugt 1,4-Butandiol, 1,6-Hexandiol, 2,2,4-Trimethyl-1,6-hexandiol und 2,4,4-Trimethyl-1,6-hexandiol, besonders bevorzugt 1,4-Butandiol und 2,2,4-Trimethyl-1,6-hexandiol. Selbstverständlich kann auch ein Gemisch aus niedermolekularen Diolen eingesetzt werden. Im allgemeinen wird ein Gemisch aus zwei Diolen verwendet. Das Diol kann auch im Gemisch mit einem Makrodiol des Typs Polycarbonat wie im einzelnen oben benannt verwendet werden, wobei das Polycarbonat mit einem mittleren Molekulargewicht wie oben genannt eingesetzt wird.

Bei der Umsetzung des Prepolymers mit dem Kettenverlängerer kann in an sich bekannter Weise ein Katalysator verwendet werden. Als Katalysatoren können beispielsweise Dibutylzinndilaurat, Zinnoctoat oder Diazabicyclooctan eingesetzt werden.

Das Verhältnis von NCO-Endgruppen des Prepolymers zu OH-Gruppen des Kettenverlängerers beträgt im allgemeinen $1,01 : 1$ bis $1,05 : 1$, bevorzugt $1,02 : 1$ bis $1,04 : 1$, besonders bevorzugt $1,025 : 1$ bis $1,035 : 1$.

Die Molekulargewichtsfractionierung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird in an sich bekannter Weise durchgeführt. Geeignete Verfahren sind Fällungsreaktionen, Festphasenextraktion, Flüssigphasenextraktion, Adsorptionschromatographie, Fällungschromatographie nach Baker-Williams, Verteilungsfractionierung, Gelpermeationschromatographie (GPC) und Kontinuierliche Polymerfractionierung (CPF). Besonders geeignet für die Molekulargewichtsfractionierung sind Fällungsreaktionen, Gelpermeationschromatographie und Kontinuierliche Polymerfractionierung. Bei der Molekulargewichtsfractionierung wird im allgemeinen ein niedermolekularer Anteil mit einem Massenanteil von 10 bis 55 Gew.% abgetrennt, bevorzugt wird ein niedermolekularer Anteil mit einem Massenanteil von 20 bis 50 Gew.%, besonders bevorzugt einer mit einem Massenanteil von 30 bis 45 Gew.% abgetrennt und verworfen.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen wie folgt durchgeführt. In einer geeigneten Apparatur, z.B. in einem mit Rührer, Stickstoffzuführung und Kühler mit Ableitungsrohr ausgerüsteten Dreihalskolben, wird zur Bildung des Prepolymers das Diisocyanat mit dem Makrodiol vermischt und unter ständigem Rühren erhitzt. Die Temperatur beträgt im allgemeinen 50 bis 120°C, bevorzugt 60 bis 100°C besonders bevorzugt 70 bis 90°C. Die Reaktionszeit für die Prepolymerbildung beträgt mindestens 5 h, bevorzugt ist eine Reaktionszeit für die Prepolymerbildung von 10 bis 20 h, besonders bevorzugt 14 bis 19h.

Währenddessen wird in einem weiteren Gefäß das Kettenverlängerungsmittel, gegebenenfalls nach Zugabe eines Katalysators in an sich bekannter Weise, z.B. Dibutylzinndilaurat, Zinnoctoat oder Diazabicyclooctan, gemischt und sodann zum Prepolymer zugegeben, sobald die Prepolymerbildung beendet ist. Anschließend wird die Reaktionsmischung bei einer Temperatur von 50 bis 120°C, bevorzugt 60 bis 100°C, besonders bevorzugt 70 bis 90°C unter ständigem Rühren für mindestens 48h erhitzt. Das resultierende Polymer wird nach eventueller Deaktivierung der überschüssigen NCO-Gruppen mit einem geeigneten Deaktivierungsreagenz, z.B. sekundären Aminen, bevorzugt Dibutylamin, gereinigt und getrocknet. Es ist auch möglich die oben beschriebene Reaktion in Anwesenheit von einem oder mehreren

Lösungsmitteln durchzuführen. Geeignet sind die Lösungsmittel Dimethylacetamid, Dimethylformamid, Chloroform, Methylenchlorid, Trichlorethylen, Tetrahydrofuran und Dioxan, bevorzugt sind Dimethylacetamid, Dimethylformamid und Chloroform, besonders bevorzugt sind Dimethylacetamid und Chloroform. Ganz besonders bevorzugt wird Dimethylacetamid als Lösungsmittel eingesetzt. Wird die Umsetzung in Lösung durchgeführt, kann das entstandene Polymer durch Ausfällen in einem geeigneten Fällungsmittel, z.B. i-Propanol oder Wasser, abgetrennt und getrocknet werden.

Das erhaltene Polymer wird im Anschluss einer Molekulargewichtsfractionierung unterworfen. Die Molekulargewichtsfractionierung sei anhand von Fällungsreaktionen erläutert. Dazu wird das Polymer zunächst in Lösung gebracht. Als Lösungsmittel für das Polymer sind geeignet Dimethylacetamid, Dimethylformamid, Chloroform, Methylenchlorid, Trichlorethylen, Tetrahydrofuran und Dioxan, bevorzugt sind Dimethylacetamid, Dimethylformamid und Chloroform, besonders bevorzugt ist Dimethylacetamid. Zu einer solchen Polymerlösung wird in an sich bekannter Weise langsam ein Nichtlösungsmittel, z.B. i-Propanol und/oder Wasser, bevorzugt i-Propanol, zugegeben. Dadurch wird die Löslichkeit des Polymers langsam geringer. Dies führt dazu, dass Moleküle mit dem höchsten Polymerisationsgrad zuerst ausfallen und kürzere Ketten in Lösung verbleiben. Die Polymerlösung wird bei konstanter Temperatur, z.B. Raumtemperatur, gehalten und das Fällungsmittel unter Rühren zugesetzt. Sobald die Lösung trübe wird, erhöht man die Temperatur, bis sich das ausfallende Polymer löst. Anschließend wird die Lösung auf die ursprüngliche Temperatur abgekühlt, das so ausgefällte Polymer wird abgetrennt und getrocknet. Geeignete Kombinationen aus Lösungs- und Fällungsmittel können neben weiteren dem Fachmann bekannten Verfahren z.B. durch Trübungstitrationen bestimmt werden.

Das verbesserte E-Modul einer durch Recken nachbehandelten Gefäßprothese ergibt sich aus der Zeichnung, in der in einem Spannungs-/Dehnungs-Diagramm, in dem die Dehnungsmaße auf der waagerechten X-Richtung in % und die Spannungsmaße in N/mm² aufgetragen sind.

In diesem Diagramm zeigt die Messkurve 1 das Elastizitätsverhalten einer Gefäßprothese, die keinem abschließenden Recken unterzogen worden ist. Demgegenüber gestellt ist durch Messkurve 2 das Elastizitätsverhalten desselben Polyurethan-Werkstückes, der abschließend gereckt worden ist. Hieraus ersieht man deutlich, dass bei einer Dehnung um 20 % eine um 60 % verringerte Spannung erreicht werden konnte. Die jeweils niedrigeren Spannungswerte, die einem geringeren E-Modul entsprechen, sind bis zu einer Dehnung von ca. 100 % festzustellen. Durch die Verbesserung des E-Moduls kann eine weitestgehende Annäherung an die natürlichen Gefäße bzw. Gefäßwände erreicht werden.

Patentansprüche

1. Gefäßprothesen oder Gewebeflicken (Patch) mit einer mikroporösen, feinfibrillären Struktur, aus einem biokompatiblen Polymer, insbesondere aus Polyurethan, Polyamid, Polysulfon, Polyester, isotaktischem Polypropylen, Polynitril und/oder Polyvinylchlorid, deren Mischungen und/oder der Copolymere,
gekennzeichnet durch
eine Elastizität, die durch abschließendes Recken (Dehnen) mit einem Aufdehnungsgrad von 30 bis 250 %, vorzugsweise 60 % bis 125 %, und anschließender Rückstellung erzeugt worden ist.
2. Verfahren zur Verbesserung des E-Moduls von Gefäßprothesen oder Gewebeflicken aus biokompatiblen Polymeren, insbesondere aus Polyurethan, Polyamid, Polysulfon, Polyester, isotaktischem Polypropylen, Polynitril und/oder Polyvinylchlorid, deren Mischungen und/oder der Copolymere, mit einer mikroporösen, feinfibrillären Struktur, gekennzeichnet durch ein abschließendes Recken (Dehnen) mit einem Aufdehnungsgrad zwischen 30 % und 150 %, vorzugsweise zwischen 60 % und 125 %, und anschließendem Entspannen.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Porengröße der Gefäßprothese oder des Gewebeflickens vor dem Recken um ein zu erwartendes, nicht rückstellbares Dehnungsmaß kleiner ausgebildet wird.
4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Recken ein- oder biaxial durchgeführt wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Gefäßprothese oder der Gewebeflicken vor dem Recken mit einer in Wasser löslichen physiologischen Substanz, vorzugsweise Polyvinylalkohol (PVA),

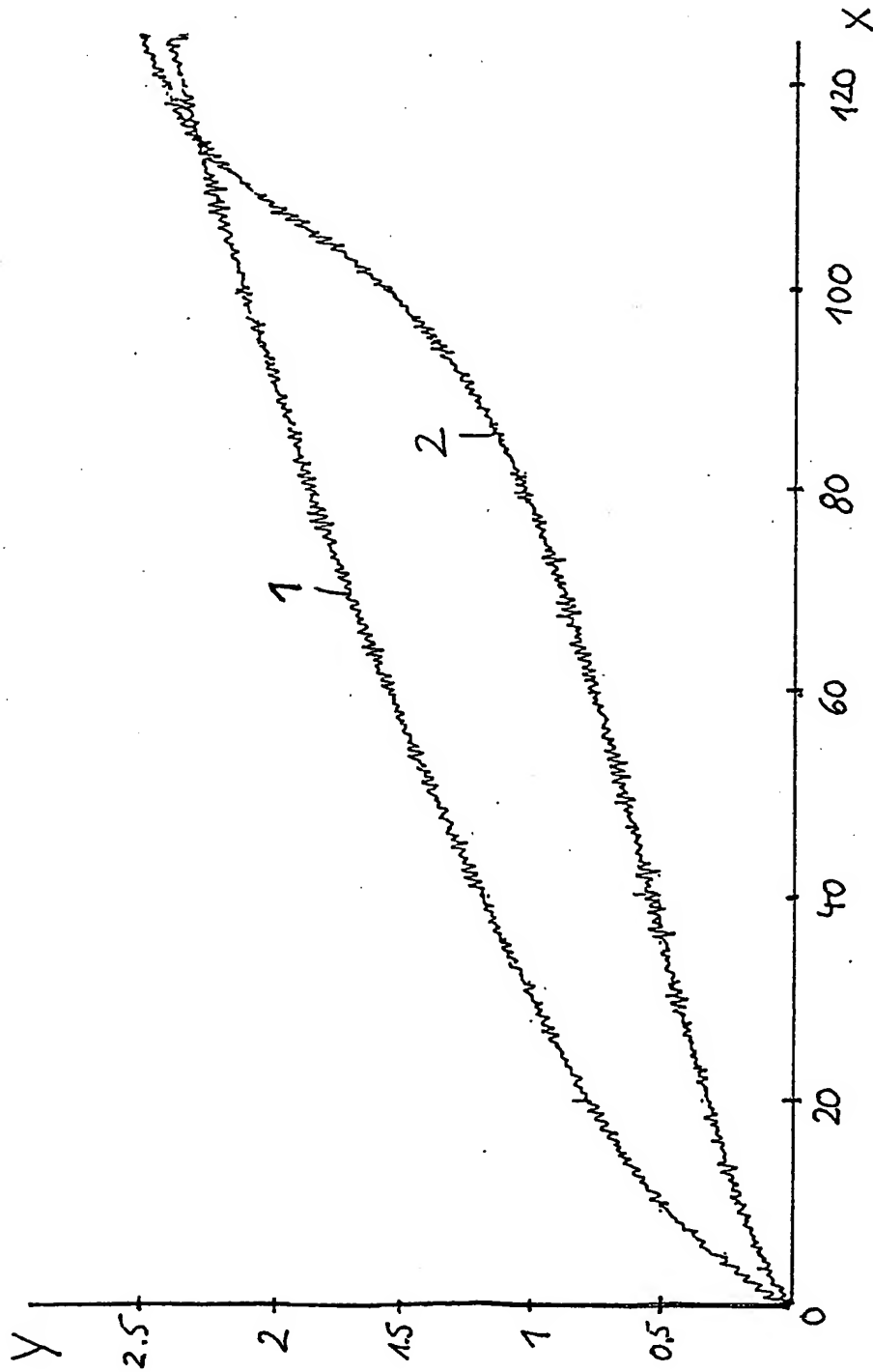
Polyvinylpyrrolidon oder Gelatine (Kollagen) getränkt wird, die in die Gefäßprothese oder den Gewebeflicken ganz oder teilweise einzieht, vorzugsweise auf der Außenseite.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Gefäßprothese schlauchförmige ist und der zum Recken erforderliche Druck durch ein gasförmiges Medium, vorzugsweise durch Luft oder durch N₂ oder ein flüssiges Medium von innen aufgebracht wird.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass zur Vermeidung von Leckagen ein dehnbarer, vorzugsweise elastischer Hilfskörper in die zu reckende Gefäßprothese eingeführt wird, der danach mit dem druckaufbringenden Medium beaufschlagt wird.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Recken mit einem mechanisch größenverstellbaren Hilfskörper, auf den der Gewebeflecken zuvor aufgespannt wird oder der in die schlauchförmige Prothese eingeführt wird, durchgeführt wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass zum Aufweiten einer schlauchförmigen Gefäßprothese ein Ziehdom verwendet wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Herstellung der Gefäßprothese oder des Gewebeflickens mindestens ein aliphatisches und/oder mindestens ein cycloaliphatisches Diisocyanat mit einem Makrodiol des Typs Polycarbonat oder des Typs Polyester, Polyether, Polysiloxan oder Polysulfon mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 500 bis 6000 darstellt, wobei dass das Verhältnis von NCO-Endgruppen des Prepolymers zu OH-Gruppen des Kettenverlängerungsmittels 1,01 : 1 bis 1,05 : 1 beträgt und dass man das erhaltene Polymer, gegebenenfalls nach

Behandlung mit einem Reagenz zur Deaktivierung der noch vorhandenen NCO-Gruppen, einer Molekulargewichtsfractionierung unterwirft, bei der der niedermolekulare Polyurethananteil mit einem Massenanteil von 10 bis 55 Gew.% abgetrennt und verworfen wird und der zurückbleibende hochmolekulare Anteil als biokompatibles Polyurethan mit verbesserten Eigenschaften gewonnen wird.

10/529814

1/1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/03/03079

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L27/50 A61L27/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 428 571 B1 (LENTZ DAVID ET AL) 6 August 2002 (2002-08-06) column 1, line 10 - line 32 column 2, line 65 - column 3, line 12 column 4, line 34 - line 45 column 5, line 11 - line 55	1
X	US 5 311 884 A (SCOPELIANOS ANGELO G) 17 May 1994 (1994-05-17) column 2, line 12 - line 34 column 3, line 3 - line 9 example 1	1

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 March 2004

Date of mailing of the international search report

16/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menidjel, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/DE 93/03079

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 28 06 030 A (INST TEXTIL & FASERFORSCHUNG) 16 August 1979 (1979-08-16) cited in the application page 9, paragraph 1 -page 10, paragraph 1 page 11, paragraph 2 -page 13, last paragraph -----	1-10
A	US 5 908 449 A (BRUCHMAN WILLIAM CARL ET AL) 1 June 1999 (1999-06-01) column 4, line 41 - line 51 column 8, line 5 - line 19 column 7, line 29 - line 46 -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/03/03079

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6428571	B1	06-08-2002	US 6036724 A	14-03-2000
			US 5800512 A	01-09-1998
			US 2003004559 A1	02-01-2003
			AU 711304 B2	07-10-1999
			AU 1758297 A	11-08-1997
			CA 2243951 A1	24-07-1997
			EP 0879029 A1	25-11-1998
			JP 11504548 T	27-04-1999
			US 6001125 A	14-12-1999
			WO 9725938 A1	24-07-1997
US 5311884	A	17-05-1994	US 5522879 A	04-06-1996
			DE 69224267 D1	05-03-1998
			DE 69224267 T2	04-06-1998
			EP 0542514 A1	19-05-1993
DE 2806030	A	16-08-1979	DE 2806030 A1	16-08-1979
			BE 874130 A1	29-05-1979
			BR 7900888 A	11-09-1979
			CH 641343 A5	29-02-1984
			DE 2857925 C2	11-08-1988
			FR 2416686 A1	07-09-1979
			GB 2015118 A ,B	05-09-1979
			IT 1113423 B	20-01-1986
			JP 1495865 C	16-05-1989
			JP 59181149 A	15-10-1984
			JP 63045823 B	12-09-1988
			NL 7900676 A ,B,	16-08-1979
			US 4474630 A	02-10-1984
US 5908449	A	01-06-1999	US 5716394 A	10-02-1998
			AU 2369295 A	29-11-1995
			CA 2186372 A1	09-11-1995
			EP 0757563 A1	12-02-1997
			JP 9512462 T	16-12-1997
			WO 9529712 A1	09-11-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 03/03079

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61L27/50 A61L27/18

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61L A61F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 6 428 571 B1 (LENTZ DAVID ET AL) 6. August 2002 (2002-08-06) Spalte 1, Zeile 10 - Zeile 32 Spalte 2, Zeile 65 - Spalte 3, Zeile 12 Spalte 4, Zeile 34 - Zeile 45 Spalte 5, Zeile 11 - Zeile 55	1
X	US 5 311 884 A (SCOPELIANOS ANGELO G) 17. Mai 1994 (1994-05-17) Spalte 2, Zeile 12 - Zeile 34 Spalte 3, Zeile 3 - Zeile 9 Beispiel 1	1

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. März 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16/03/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Menidjel, R

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Patentsystem

PCT/DE 03/03079

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 28 06 030 A (INST TEXTIL & FASERFORSCHUNG) 16. August 1979 (1979-08-16) in der Anmeldung erwähnt Seite 9, Absatz 1 -Seite 10, Absatz 1 Seite 11, Absatz 2 -Seite 13, letzter Absatz ----	1-10
A	US 5 908 449 A (BRUCHMAN WILLIAM CARL ET AL) 1. Juni 1999 (1999-06-01) Spalte 4, Zeile 41 - Zeile 51 Spalte 8, Zeile 5 - Zeile 19 Spalte 7, Zeile 29 - Zeile 46 -----	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Klassifizierungszeichen

PCT/03/03079

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6428571	B1 06-08-2002	US 6036724 A	14-03-2000
		US 5800512 A	01-09-1998
		US 2003004559 A1	02-01-2003
		AU 711304 B2	07-10-1999
		AU 1758297 A	11-08-1997
		CA 2243951 A1	24-07-1997
		EP 0879029 A1	25-11-1998
		JP 11504548 T	27-04-1999
		US 6001125 A	14-12-1999
		WO 9725938 A1	24-07-1997
US 5311884	A 17-05-1994	US 5522879 A	04-06-1996
		DE 69224267 D1	05-03-1998
		DE 69224267 T2	04-06-1998
		EP 0542514 A1	19-05-1993
DE 2806030	A 16-08-1979	DE 2806030 A1	16-08-1979
		BE 874130 A1	29-05-1979
		BR 7900888 A	11-09-1979
		CH 641343 A5	29-02-1984
		DE 2857925 C2	11-08-1988
		FR 2416686 A1	07-09-1979
		GB 2015118 A ,B	05-09-1979
		IT 1113423 B	20-01-1986
		JP 1495865 C	16-05-1989
		JP 59181149 A	15-10-1984
		JP 63045823 B	12-09-1988
		NL 7900676 A ,B,	16-08-1979
		US 4474630 A	02-10-1984
US 5908449	A 01-06-1999	US 5716394 A	10-02-1998
		AU 2369295 A	29-11-1995
		CA 2186372 A1	09-11-1995
		EP 0757563 A1	12-02-1997
		JP 9512462 T	16-12-1997
		WO 9529712 A1	09-11-1995